

Requested Patent: WO9835973A1

Title:

Abstracted Patent: ER2759370

Publication Date: 1998-08-14

Inventor(s): GALEY JEAN BAPTISTE; DALKO MARIA

Applicant(s): OREAL (FR)

Application Number: FR19970001617 19970212

Priority Number(s): FR19970001617 19970212

IPC Classification: C07H13/08 ; A61K31/34 ; A61K31/335 ; A61K7/48

Equivalents: AU6625698, EP0968221 (WO9835973), ZA9801122

ABSTRACT:

The invention concerns novel salicylic acid derivatives and their use in cosmetic and/or dermatological compositions for skin care, particularly for fighting against skin ageing and/or for improving the freshness of complexion and/or smoothing face and/or body skin and/or for treating deep and small wrinkles and/or for stimulating epidermal turnover.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07H 3/04, 13/04, 15/203, A61K 7/48, 7/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/35973 (43) Date de publication internationale: 20 août 1998 (20.08.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00231 (22) Date de dépôt international: 6 février 1998 (06.02.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/01617 12 février 1997 (12.02.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DALKO, Maria [FR/FR]; 16, Résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif sur Yvette (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 12, rue Charles Dordain, F-93600 Aulnay sous Bois (FR). (74) Mandataire: MISZPUTEN, Laurent; L'Oréal / DPI, 90, rue du Général Roguet, F-92583 Clichy Cedex (FR).			(81) Etats désignés: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: NOVEL SALICYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR USE IN COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITIONS (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ACIDE SALICYLIQUE ET LEUR UTILISATION DANS LES COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMATOLOGIQUES (57) Abstract <p>The invention concerns novel salicylic acid derivatives and their use in cosmetic and/or dermatological compositions for skin care, particularly for fighting against skin ageing and/or for improving the freshness of complexion and/or smoothing face and/or body skin and/or for treating deep and small wrinkles and/or for stimulating epidermal turnover.</p> (57) Abrégé <p>L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés de l'acide salicylique et à leur utilisation dans une composition cosmétique et/ou dermatologique destinée au soin de la peau, notamment pour lutter contre les signes du vieillissement cutané et/ou pour améliorer l'éclat du teint et/ou pour lisser la peau du visage et/ou du corps et/ou pour traiter les rides et les ridules de la peau et/ou pour stimuler le processus de renouvellement épidermique.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Nouveaux dérivés de l'acide salicylique et leur utilisation dans les compositions cosmétiques ou dermatologiques

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés de l'acide salicylique et à leur utilisation notamment dans les domaines cosmétique et/ou dermatologique. Ils peuvent être utilisés aussi dans le domaine pharmaceutique ou vétérinaire. Plus spécialement, ces dérivés sont utilisés dans une composition destinée au soin de la peau d'être humain, notamment pour lutter contre les signes du vieillissement cutané et/ou pour améliorer l'éclat du teint et/ou pour lisser la peau du visage et/ou du corps et/ou pour traiter les rides et les ridules de la peau et/ou pour stimuler le processus de renouvellement épidermique.

On cherche, de plus en plus, à paraître plus jeune et moins ridé, en utilisant des compositions cosmétiques contenant des actifs capables de lutter contre le vieillissement. Au cours du processus de vieillissement, il apparaît différents signes sur la peau, très caractéristiques de ce vieillissement, se traduisant notamment par une modification de la structure et des fonctions cutanées.

Les principaux signes cliniques du vieillissement cutané sont notamment l'apparition de ridules et de rides profondes, en augmentation avec l'âge. On constate en particulier une désorganisation du "grain" de la peau, c'est-à-dire que le micro-relief est moins régulier et présente un caractère anisotrope. Par ailleurs, le teint de la peau est généralement modifié, il apparaît plus pâle et plus jaune. On constate aussi une perte de fermeté et de tonicité de la peau.

On constate donc que les signes cliniques de vieillissement cutané résultent essentiellement d'un dysfonctionnement des principaux mécanismes biologiques intervenant au niveau de la peau.

Malheureusement, les actifs antiviellissement couramment utilisés tels que les rétinoïdes et les actifs acides comme les hydroxyacides, présentent l'inconvénient majeur de provoquer des picotements, des démangeaisons, des tirail-

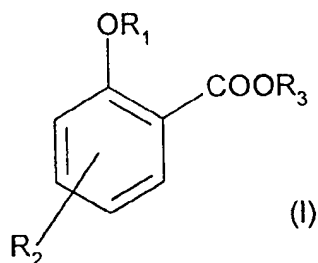
ments après leur application, pouvant conduire à un inconfort ou une intolérance. L'utilisation de ces composés pour les utilisateurs à peau sensible est donc souvent réhabilitaire.

- 5 La demanderesse a donc cherché des actifs ayant le même effet que les actifs de l'art antérieur sans poser ces problèmes d'inconfort ou d'intolérance.

La demanderesse a découvert de façon surprenante de nouveaux dérivés de l'acide salicylique, appropriés pour le soin de la peau et permettant notamment
10 de lutter contre les signes du vieillissement, d'améliorer l'éclat du teint de la peau, de lisser les traits de la peau et de stimuler le processus de renouvellement épidermique, sans provoquer d'irritation de la peau.

- Il est connu du document EP-A-649648 des dérivés de l'acide hydroxysalicylique.
15 que. Ces dérivés ont une structure différente des composés de la présente invention et présentent essentiellement des propriétés blanchissantes.

L'invention a pour objet un composé de formule générale (I) :



- 20 où R_1 représente l'hydrogène, un reste de mono- ou disaccharide, un groupement R_4-CO- , R_4 étant choisi parmi les groupements alkyle saturés en C_1 à C_{20} linéaires, ramifiés ou cyclisés, ou les groupements alkyle insaturés en C_1 à C_{20} , les dits groupements alkyle étant éventuellement substitués ;
- R_2 représente l'hydrogène ou un groupement R_5-CO- , R_5 étant choisi parmi les
25 groupements alkyle en C_1 à C_{20} linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, éventuellement substitués ;

3

R₃ représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C₁ à C₂₀ linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, éventuellement substitué, un reste de mono- ou disaccharide,

à la condition qu'au moins un des radicaux R₁ ou R₃ représente un reste de mono- ou disaccharide et que, quand R₂ est l'hydrogène, R₁ soit différent de -COCH₃.

Avantageusement, R₁ est l'hydrogène et R₃ représente un reste de mono- ou disaccharide, et en particulier un reste galactose.

10

R₂ peut être en position para ou ortho par rapport au groupe OR₁. De préférence, R₂ est en position para par rapport au groupe OR₁ et représente l'hydrogène ou un groupement R₅-CO- où R₅ est un groupe alkyle saturé comportant de 3 à 11 atomes de carbone. R₅ peut être notamment choisi parmi les groupes linéaires ou ramifiés, octyle, décyle, hexyle, dodécyle.

15

Comme substituants sur les groupes alkyle R₃, R₄, R₅, on peut citer les atomes d'halogène, le groupement trifluorométhyle, le groupement hydroxyle sous forme libre ou estérifiée par un acide ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien les groupements carboxyle, libres ou estérifiés par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

20

De façon préférée, le composé selon l'invention est en particulier le 2-hydroxy benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydropyran-2-ylméthyle, le 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydropyran-2-ylméthyle, le 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 2-(1,2-dihydroéthyl)-4,5-dihydroxy-tétrahydrofuran-3-yle.

25

Les composés de formule (I) sont nouveaux à l'exception de l'acide 2-O-β-D-glucopyranosyl salicylique et du glucose salicylate qui sont connus comme analgésiques pour traiter les maux d'estomac et les ulcères dans la demande de brevet JP59 152 328. Ils sont obtenus selon un procédé de synthèse classi-

30

que. qui consiste à faire réagir le sucre protégé (par exemple sous forme d'acétonide ou par benzylation) et le chlorure d'acide du dérivé salicylé, ou à faire réagir le dérivé salicylé protégé sous forme d'ester et le chlorure d'acide du sucre protégé, puis à réaliser la déprotection du composé obtenu, par
5 exemple en milieu acide dans le cas où le sucre était protégé par une fonction acétonide ou par hydrogénéolyse dans le cas où le sucre était perbenzylé.

L'invention a aussi pour objet une composition comprenant au moins un composé tel que défini précédemment. Cette composition est en particulier une
10 composition topique, en particulier cosmétique et/ou dermatologique. Dans ce cas, elle contient un milieu physiologiquement acceptable. Par milieu physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles et/ou les cheveux.

15 Les composés selon l'invention peuvent être présents dans une composition selon l'invention en une quantité allant de 0,001 à 30 %, de préférence de 0,01 à 10 %, et mieux de 0,1 à 5 % du poids total de la composition.

Les compositions contenant un composé de formule (I) peuvent se présenter
20 en particulier toutes les formes galéniques normalement appropriées pour une application topique, et par exemple sous forme d'une solution aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou huileuse, d'un gel aqueux ou huileux, d'une composition solide anhydre, d'une dispersion du type lotion ou sérum, d'une émulsion du type eau-dans-huile (E/H), huile-dans-eau (H/E) ou multiple (E/H/E ou
25 H/E/H), d'une microémulsion ou d'une dispersion de vésicules de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

Ces compositions peuvent comprendre au moins un additif choisi parmi les
30 corps gras, les conservateurs, les gélifiants, les parfums, les silicones, les tensioactifs, l'eau, les antioxydants, les charges, les filtres, les actifs physiologi-

quement acceptables tels que les hydratants, les vitamines, les actifs anti-
vieillessement autres que les composés de formule (I), et leurs mélanges.

Les corps gras peuvent être choisis parmi les huiles telles que l'huile de jojoba,
5 l'huile de vaseline, le palmitate d'isopropyle, les silicones (cyclopentadiméthyl-
siloxane), les cires telles que la cire de sipol, la cire de carnauba, les acides
gras, les alcools gras (alcool stéarylique) et leurs mélanges.

Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention
10 sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de traitement ou de soin
pour le visage, pour les mains ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour,
crèmes de nuit), des produits de maquillage comme des fonds de teint, des
15 laits corporels de protection ou de soin, des lotions, gels ou mousses pour le
soin de la peau.

L'invention a encore pour objet une utilisation du composé de formule (I) dans
et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique
20 destinée au soin de la peau.

L'invention a aussi pour objet une utilisation du composé de formule (I) dans
et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique
destinée à lutter contre les signes du vieillissement cutané et/ou à améliorer
25 l'éclat du teint et/ou à lisser la peau du visage et/ou du corps et/ou à traiter les
rides et les ridules de la peau et/ou à stimuler le processus de renouvellement
épidermique.

L'invention a enfin pour objet un procédé de traitement cosmétique des signes
30 du vieillissement cutané, qui consiste à appliquer sur la peau présentant ces
signes le composé de formule (I) dans un milieu physiologiquement acceptable.

6

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif.

Les exemples suivants 1 à 3 illustrent le procédé de préparation des dérivés conformes à l'invention.

Exemple 1 : Préparation du 2-hydroxy benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydro-pyran-2-ylméthyle

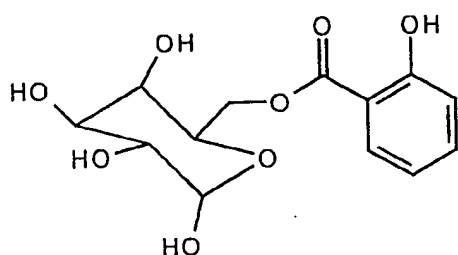


Schéma de synthèse (voir annexe 1)

Etape 1 : réaction du chlorure d'acide avec le galactose protégé

On additionne à 0°C sous argon une solution de 6 ml de dichlorométhane contenant 640 mg du chlorure d'acide acétylsalicylique à une solution de 10 ml de dichlorométhane contenant 700 mg de diisopropyl D-galactose et 1,5 ml de triéthylamine. La solution est agitée pendant 5 h à température ambiante. On additionne encore 240 mg de chlorure d'acide et 0,4 ml de triéthylamine dans 5 ml de dichlorométhane et on agite le mélange pendant 1 h. On ajoute ensuite 20 ml de NaHCO₃ saturé puis on sépare la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

On obtient 0,9 g d'une huile incolore dont les spectres RMN ¹H, ¹³C et IR sont conformes à la structure attendue.

Etape 2 : déprotection

On solubilise 105 mg du produit obtenu dans l'étape précédente, dans 10 ml d'un mélange acide trifluoroacétique / eau 1:1. La solution est agitée pendant 2

7

h 45 à 70°C puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

On obtient une huile incolore dont les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont conformes à la structure attendue.

Le rendement de la synthèse est de 52%.

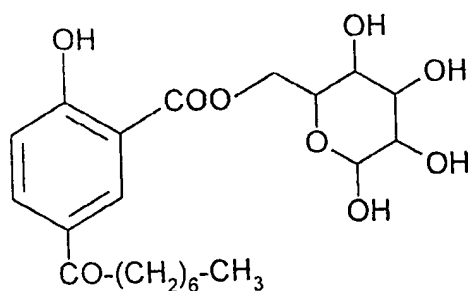
Analyse élémentaire :

10

	C	H	O
Théorique	52.0	5.37	42.63
Trouvée	51.64	5.32	42.39

Exemple 2 : Préparation du 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydro-pyran-2-ylméthyle

Selon un schéma de synthèse analogue à celui de l'exemple 1, on réalise la synthèse du 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydro-pyran-2-ylméthyle de formule suivante :



Etape 1 : préparation du chlorure d'acide

A une solution de 5 g d'acide 2-acétoxy 5-octanoyl benzoïque dans 60 ml de toluène anhydre sous argon, on ajoute 16,3 ml d'une solution 2M de chlorure d'oxalyle dans le toluène. On additionne ensuite une goutte de DMF puis le milieu est agité 30 minutes à température ambiante. On évapore la solution et on obtient une huile jaune directement utilisée dans l'étape suivante.

8

Etape 2 : réaction du chlorure d'acide avec le galactose protégé

On additionne à 0°C sous argon une solution de 50 ml de dichlorométhane contenant 7,9 g de diisopropyl D-galactose et 22,6 ml de triéthylamine à une solution de 7,9 g du chlorure d'acide obtenu dans la première étape dans 50 ml de dichlorométhane. La solution est agitée 60 h à température ambiante. On ajoute ensuite 100 ml de NaHCO₃ saturé puis la phase organique est séparée et séchée sur sulfate de sodium. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

- 10 On obtient 13,5 g d'un mélange contenant le produit attendu contaminé par le produit de désacétylation correspondant.

Etape 3 : déprotection

1,06 g du produit obtenu dans l'étape précédente sont solubilisés dans 25 ml d'un mélange acide trifluoroacétique/eau 3:7. La solution est agitée 4h30 à 60°C puis évaporée à sec. Le résidu est repris dans 50 ml d'acétate d'éthyle et lavé à l'eau. Après purification par chromatographie sur colonne de silice, on obtient un solide blanc dont les spectres RMN ¹H et ¹³C sont conformes à la structure du 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydro-pyran-2-yl-méthyle.

Analyse élémentaire :

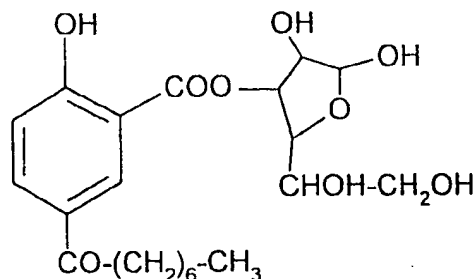
	C	H	O
Théorique	59.14	7.09	33.76
Trouvée	58.38	7.06	34.12

25 **Exemple 3 : Préparation du 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 2-(1,2-dihydroéthyl)-4,5-dihydroxy-tétrahydro-furan-3-yle**

Selon un schéma de synthèse analogue à celui de l'exemple 1, on réalise la synthèse du 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 2-(1,2-dihydroéthyl)-4,5-

9

dihydroxy-tétrahydro-furan-3-yle en utilisant le 1,2,3,4-di-O-isopropylidène-D-galactopyranose. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C du produit obtenu sont conformes à la structure attendue.



5 Analyse élémentaire :

	C	H	O
Théorique	59.14	7.09	33.76
Trouvée	58.81	7.16	33.45

TEST : La demanderesse a constaté que la stimulation du processus de renouvellement épidermique consistant à éliminer les cellules superficielles de la peau entraînait un lissage des traits, un ravivage du teint et une réduction des rides et ridules. Aussi, la demanderesse a déterminé l'efficacité du traitement des signes du vieillissement des composés selon l'invention en effectuant un test *in vitro* de détachement cellulaire.

15 Ce test *in vitro* a été réalisé sur kératinocytes en utilisant les composés des exemples 2 et 3. Le principe du test repose sur le fait que le détachement cellulaire induit la libération de cornéocytes. Le pouvoir de traitement du vieillissement du produit testé va être d'autant plus grand que le nombre de cornéocytes libérés sera important.

20

Le protocole du test a été le suivant : à partir de biopsies de peau, on a obtenu, par séparation de l'épiderme, les kératinocytes que l'on a dissociés par action enzymatique à la trypsine et mis en culture à la concentration de 2.10^5 cellu-

10

les/ml. La croissance et la différenciation des kératinocytes ont été obtenues par culture durant 10 à 20 jours en milieu spécifique.

5 Puis, après élimination du milieu de culture, on a ajouté le produit à tester et évalué l'activité du produit. Pour ce faire, on a réalisé deux prélèvements à T0 et T60, c'est-à-dire avant l'ajout du produit et 60 minutes après cet ajout, et on a analysé les prélèvements ainsi effectués au cytomètre de flux pour dénombrer la population de cornéocytes. Au cytomètre de flux, les populations de cornéocytes et de kératinocytes sont différenciées par traitement à l'acridine
10 orange spécifique de l'ADN des cellules, qui se lie au noyau des cellules et révèle donc exclusivement la présence des kératinocytes.

L'indice de détachement cellulaire est déterminé par la différence entre T60 et T0.

15

La même mesure a été réalisée pour un témoin ne contenant pas de produit à tester car l'expérience produit inévitablement la libération de cornéocytes, même en absence d'actif. La variation du témoin a fixé arbitrairement la norme de 100 %.

20

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Témoin	Composé de l'exemple 2 5.10 ⁻⁵ M	Composé de l'exemple 3 5.10 ⁻⁵ M
100 %	214.7 %	207.1 %

25 Ces résultats montrent que les composés selon l'invention favorisent le détachement cellulaire, et permettent donc de lisser la peau et d'atténuer voire supprimer les signes du vieillissement.

Les exemples suivants illustrent les compositions cosmétiques ou dermatologiques selon l'invention. Les quantités sont données en pourcentage en poids.

Exemple de formulation 1 :**Crème de soin pour le visage**

5	- composé de l'exemple 2	1	%
	- stéarate de sodium (émulsionnant)	3	%
	- huile de vaseline	6	%
	- conservateur	0.05	%
	- cyclopentadiméthylsiloxane	5	%
10	- alcool stéarylique	1	%
	- parfum	1	%
	- eau	qsp	100 %

L'utilisation quotidienne de cette crème sur le visage permet de retrouver une
15 peau plus lisse, plus jeune.

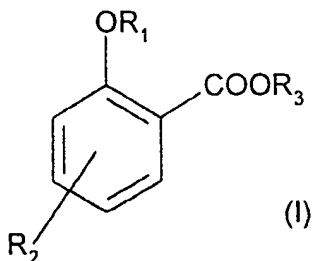
Exemple de formulation 2 : Crème de soin pour le corps

	- composé de l'exemple 1	1	%
	- huile de jojoba	13	%
20	- palmitate d'isopropyle	2	%
	- stéarate de polyéthylène glycol (émulsionnant)	3	%
	- glycérol (hydratant)	15	%
	- conservateur	0.5	%
	- parfum	1	%
25	- eau	qsp	100 %

On obtient une crème de soin qui agit contre le vieillissement sans irriter la
peau.

12
REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



5 où R_1 représente l'hydrogène, un reste de mono- ou disaccharide, un groupe-
ment R_4 -CO-, R_4 étant choisi parmi les groupements alkyle saturés en C_1 à C_{20}
linéaires, ramifiés ou cyclisés, ou les groupements alkyle insaturés en C_1 à C_{20} ,
les dits groupements alkyle étant éventuellement substitués ;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupement R_5 -CO-, R_5 étant choisi parmi les
10 groupements alkyle en C_1 à C_{20} linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés,
éventuellement substitués ;

R_3 représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C_1 à C_{20} linéaire ou ramifié,
saturé ou insaturé, éventuellement substitué, un reste de mono- ou disaccha-
ride,

15 à la condition qu'au moins un des radicaux R_1 ou R_3 représente un reste de
mono- ou disaccharide et que, quand R_2 est l'hydrogène, R_1 soit différent de
-COCH₃ ; à l'exception de l'acide 2-O-β-D-glucopyranosyl salicylique et du glu-
cose salicylate.

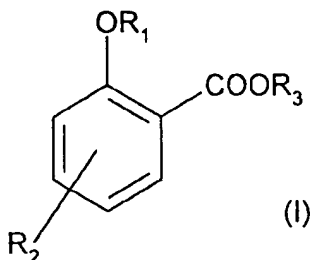
20 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est l'hydro-
gène.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_2 est choisi
parmi l'hydrogène et les groupements R_5 -CO- où R_5 est un groupe alkyle saturé
25 comportant de 3 à 11 atomes de carbone.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_2 est choisi parmi les groupes linéaires ou ramifiés, octyle, décyle, hexyle, dodécyle.
- 5 5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_3 représente un reste de mono- ou disaccharide.
6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le 2-hydroxy benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-
10 tétrahydropyran-2-ylméthyle, le 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 3,4,5,6-tétrahydroxy-tétrahydro-pyran-2-ylméthyle, le 2-hydroxy-5-octanoyl-benzoate de 2-(1,2-dihydroéthyl)-4,5-dihydroxy-tétrahydro-furan-3-yle.
7. Composition caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé tel
15 que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que le composé est présent en une quantité allant de 0,001 à 30 % du poids total de la composition.
20
9. Composition selon la revendication 7 ou 8, caractérisée en ce que le composé est présent en une quantité allant de 0,01 à 10 % du poids total de la composition.
- 25 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisée en ce qu'elle constitue une composition cosmétique et/ou dermatologique.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend de plus au moins un additif choisi parmi les corps
30 gras, les conservateurs, les gélifiants, les parfums, les silicones, les tensioactifs, l'eau, les antioxydants, les charges, les filtres, les actifs physiologiquement acceptables et leurs mélanges.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caracté-
sée en ce qu'elle se présente sous forme d'une solution, d'un gel, d'une disper-
sion, d'une émulsion, d'une microémulsion ou d'une dispersion de vésicules de
5 type ionique et/ou non ionique.

13. Utilisation dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique
et/ou dermatologique destinée au soin de la peau, d'un composé de formule
générale (I) :



10

où R_1 représente l'hydrogène, un reste de mono- ou disaccharide, un groupe-
ment R_4 -CO-, R_4 étant choisi parmi les groupements alkyle saturés en C_1 à C_{20}
linéaires, ramifiés ou cyclisés, ou les groupements alkyle insaturés en C_1 à C_{20} ,
les dits groupements alkyle étant éventuellement substitués ;

15 R_2 représente l'hydrogène ou un groupement R_5 -CO-, R_5 étant choisi parmi les
groupements alkyle en C_1 à C_{20} linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés,
éventuellement substitués ;

R_3 représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C_1 à C_{20} linéaire ou ramifié,
saturé ou insaturé, éventuellement substitué, un reste de mono- ou disaccha-
20 ride, à la condition qu'au moins un des radicaux R_1 ou R_3 représente un reste
de mono- ou disaccharide et que, quand R_2 est l'hydrogène, R_1 soit différent de
-COCH₃.

14. Utilisation selon la revendication 13 dans et/ou pour la fabrication d'une
25 composition cosmétique et/ou dermatologique destinée à lutter contre les si-
gnes du vieillissement cutané et/ou à améliorer l'éclat du teint et/ou à lisser la

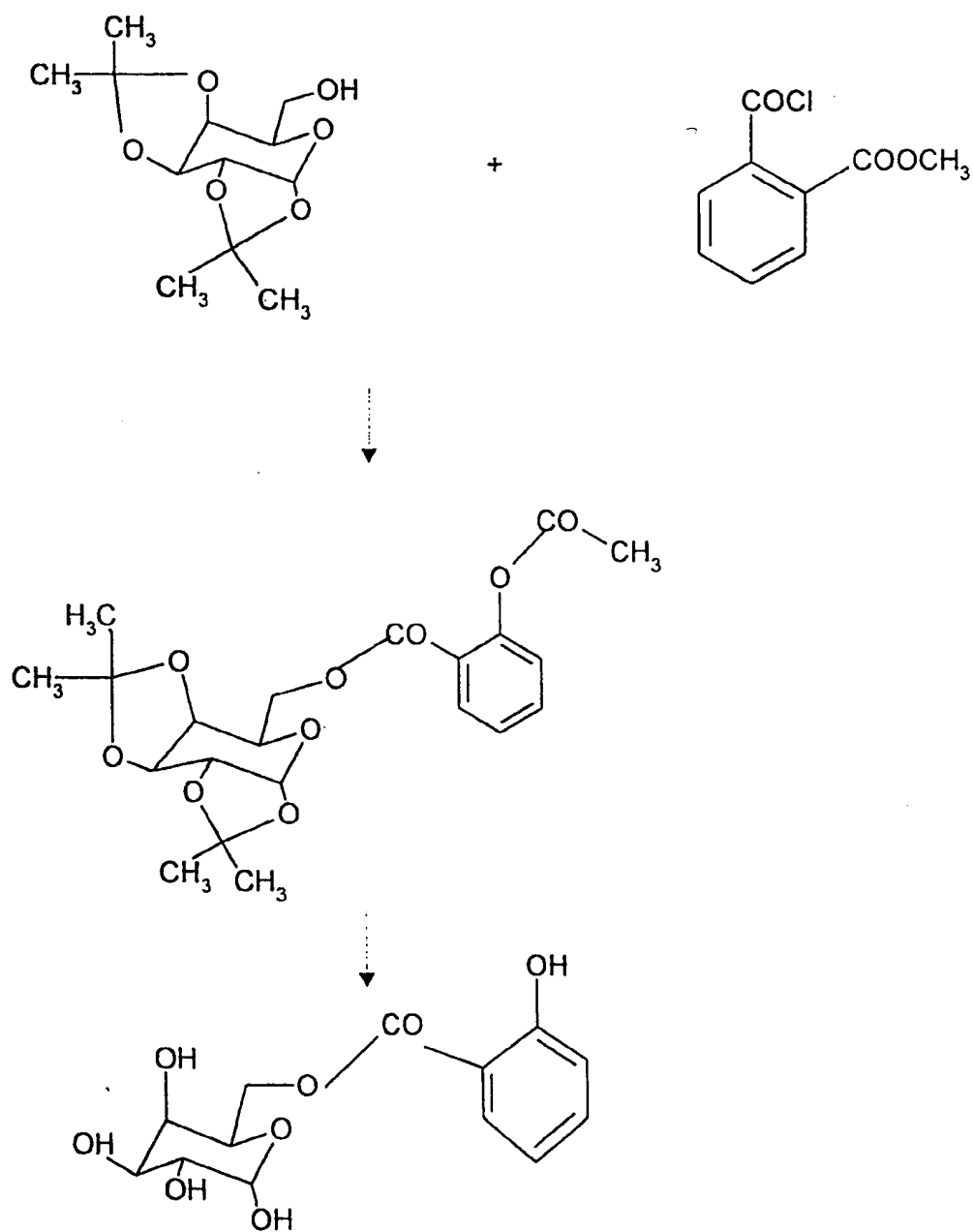
15

peau du visage et/ou du corps et/ou à traiter les rides et les ridules de la peau et/ou à stimuler le processus de renouvellement épidermique.

15. Procédé de traitement cosmétique des signes du vieillissement cutané, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau présentant ces signes, le composé de formule (I) dans un milieu physiologiquement acceptable tel que défini dans les revendications précédentes.

10

ANNEXE 1

5 Schéma de synthèse de l'exemple 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07H3/04 C07H13/04 C07H15/203 A61K7/48 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 597 776 A (OREAL) 18 May 1994 see the whole document	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268872 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268871 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract	1-15
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 1998

Date of mailing of the international search report

20/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00231

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268870 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract ---	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268869 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract ---	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268868 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract ---	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 February 1997 & JP 08 268858 A (SHISEIDO CO LTD), 15 October 1996, see abstract ---	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 283 (C-258), 25 December 1984 & JP 59 152328 A (EISAI KK), 31 August 1984, see abstract ---	1
A	EP 0 649 648 A (SHISEIDO CO LTD) 26 April 1995 cited in the application see the whole document -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. l. Application No

PCT/FR 98/00231

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0597776 A	18-05-94	FR 2697842 A AT 162195 T DE 69316324 D	13-05-94 15-01-98 19-02-98
EP 0649648 A	26-04-95	JP 7173046 A US 5700784 A	11-07-95 23-12-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den e Internationale No
PCT/FR 98/00231

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07H3/04 C07H13/04 C07H15/203 A61K7/48 A61K7/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07H A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 597 776 A (OREAL) 18 mai 1994 voir le document en entier	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268872 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268871 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
	--- -/--	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center;">9 avril 1998</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center;">20/04/1998</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center;">Scott, J</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. Je Internationale No

PCT/FR 98/00231

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268870 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268869 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268868 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
Y	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 097, no. 002, 28 février 1997 & JP 08 268858 A (SHISEIDO CO LTD), 15 octobre 1996, voir abrégé	1-15
A	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 283 (C-258), 25 décembre 1984 & JP 59 152328 A (EISAI KK), 31 août 1984, voir abrégé	1
A	--- EP 0 649 648 A (SHISEIDO CO LTD) 26 avril 1995 cité dans la demande voir le document en entier -----	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der. de Internationale No

PCT/FR 98/00231

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0597776 A	18-05-94	FR 2697842 A AT 162195 T DE 69316324 D	13-05-94 15-01-98 19-02-98
EP 0649648 A	26-04-95	JP 7173046 A US 5700784 A	11-07-95 23-12-97